Münster i/W.1934.Nr37 Med Diss

Aus dem Hygienischen Institut
Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)
Direktor: Professor Dr. K. W. Jötten

Experimentelle Untersuchungen über Balkanol.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

vorgelegt von

Alex Cohnen
aus Brüggen (Rheinland).

1934.

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei Robert Kleinert, Quakenbrück

Dekan: Professor Dr. Klinge.
Referent: Professor Dr. K. W. Jötten.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meiner Mutter gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546002_0092

Die Erkenntnis, daß die pathogenen Mikroorganismen die Erreger der Infektionskrankheiten sind und die Beobachtung, daß in vielen Fällen die natürlichen Abwehrkräfte des befallenen Körpers der uneingeschränkten Tätigkeit dieser Krankheitserreger erliegen, hat recht bald die Notwendigkeit von Mitteln erkennen lassen, die die Widerstandskraft der natürlichen Abwehrkräfte unterstützen und, falls diese schon erschöpft sind, selbsttätig die erfolgreiche Bekämpfung der Pathogenität jener übernehmen. Da von Lister und anderen Forschern in früherer Zeit schon Sublimat zur Wundbehandlung verwandt worden war, lag der Gedanke nahe, chemische Stoffe als Ausgangspunkt für die Bekämpfung der Krankheitserreger im befallenen Organismus heranzuziehen. Dieser von Paul Ehrlich zum Begriff der Chemotherapie der Infektionskrankheiten entwickelte Gedanke besteht darin, spezifisch auf den Infektionserreger wirkende chemische Verbindungen ausfindig zu machen, die, ohne den Wirtsorganismus durch eigene Giftwirkung zu schädigen, ihn von den pathogenen Erregern zu befreien, indem sie dieselben im Körper abtöten oder in ihrer Vermehrungsfähigkeit hindern und damit die Ausheilung des Krankheitsprozesses herbeiführen. Nach Ehrlichs Ausführungen können im infizierten Körper nur solche Stoffe gegen die krankmachenden Mikroorganismen verwandt werden, die eine chemische Verwandtschaft, eine Tropie, zum Parasitenprotoplasma besitzen, die also von den Erregern in ihrem Protoplasma verankert werden können. Nun haben aber die Versuche mit verschiedenen chemischen Verbindungen ergeben, daß neben der Verwandtschaft zu den Rezeptoren bestimmter Mikroorganismen, auch eine solche zu den Zellrezeptoren lebenswichtiger Organe besteht, d. h. daß diese Stoffe nicht nur parasitotrop, sondern auch organotrop sind, also für den Körper ebenso schädlich wirken wie für die Mikroorganismen. Danach können also praktisch nur solche Stoffe als Heilmittel Verwendung finden, deren Organotropie zur Parasitotropie, im richtigen Verhältnis steht oder, wie v. Behring sich ausdrückt, deren relative Giftigkeit für den Infektionserreger größer ist als für den befallenen Organismus. Damit sind also die Ziele der Chemotherapie dieselben der ihr nahverwandten

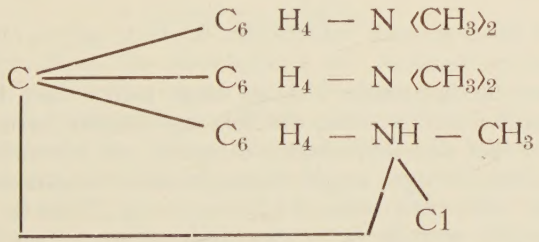
Serumtherapie, die die Sterilisation des infizierten Körpers nicht mit chemisch definierten Substanzen, sondern mit den Antikörpern anstrebt.

Versuche, durch welche die Verwendbarkeit des chemotherapeutischen Heilprinzips für die Behandlung der infektiösen Erkrankung bewiesen wurde, stellte Ehrlich selbst mit den verschiedensten Farbstoffen, mit Arsen- und Antimonverbindungen bei den Trypanosomerkrankungen und später auch bei experimentellen Spirochätenerkrankungen an. Weitere Versuche, die zur Erhärtung des chemotherapeutischen Heilprinzips beitrugen, wurden von Jötten und Haendel in der bakt. Abteilung des Reichsgesundheitsamtes in Berlin mit trypanocid wirkenden Chemotherapeutika vorgenommen. U. a. untersuchten sie ein von den Farbstoffwerken, vorm. Friedrich Bayer u. Co. in Elberfeld, unter dem Namen Bayer 205 oder Germanin herausgebrachtes Präparat und erzielten recht gute Resultate. Als Versuchstiere zogen sie weiße Mäuse, Ratten, Kaninchen, Hunde, Meerschweinchen und Esel heran. Bei diesen künstlich mit Trypanosomen infizierten Tieren brachten sie die verschiedensten Dosen subkutan und intravenös mit dem Erfolg zur Anwendung, daß meist schon nach 24 Stunden die Gewebssäfte der Tiere keimfrei waren, wenn die zur Heilung verwandte Dosis auch nur ein Bruchteil der Dosis tolerata betrug. Im Verlauf der übrigen Forschung gelang es dann Morgenroth mit Farbstoffen, Feldt mit Goldpräparaten, Gräfin Linden mit Kupfersalzen, Bierbaum, Kolle, Schloßberger mit Arsenikalien und Walbum mit verschienen anderen Metallsalzen weitere Beweise für die Richtigkeit des Ehrlichschen Heilprinzips zu erzielen.

Im nachfolgenden soll nun eine kurze Zusammenstellung der hauptsächlichsten als Chemotherapeutika verwandten Präparate gegeben werden, soweit sie für die Bekämpfung septischer Erkrankungen, besonders derjenigen, die auf Pneumokokken, Staphylokokken und Streptokokken zurückzuführen sind, in Frage kommen. Hier fallen sofort zwei größere Gruppen auf, und zwar die Metalle und ihre Verbindungen, die entweder kolloidal oder in Form von Salzen gegeben werden, und die Anilinfarben. Von diesen beiden Gruppen haben die Versuche mit den Anilinfarben die besten Resultate ergeben, trotzdem auch sie in manchem den Anforderungen, die an sie bei bakteriellen Allgemeininfektionen gestellt wurden, nicht genügten. Die Ursache, daß bakteriecid wirkende Farbstoffe bei bakteriellen Allgemeinerkrankungen versagen, sieht Gay und Morrison darin, daß diese Farbstoffe im infizierten Körper mancherlei Umwandlung in chemischer

und physikalischer Hinsicht erfahren und dadurch unwirksam werden, oder daß diese zu schnell abgeführt werden, wodurch ein zu geringer Kontakt zwischen Farbstoff und Bakterium zustande kommt. Ferner hat man die Möglichkeit des Versagens darin gesucht, daß die im Organismus vorhandenen Krankheitserreger allmählich eine Farbstoff-Festigkeit erlangt haben, die jeden therapeutischen Erfolg ausschließt. Hierin sind die Meinungen jedoch noch sehr geteilt. Simon und Wood, Jungeblut und Wolff wollen durch Fortzüchtung verschiedener Bakterienarten auf farbstoffhaltigen Nährböden eine mehr oder minder spezifische Gewöhnung an die betreffenden Farbstoffe erzielt haben, während Gay und Morrison gerade in dieser Fortzüchtung auf farbstoffhaltigen Nährböden eine Steigerung der Farbstoffempfindlichkeit erblicken. Wie aber auch in jedem Fall entschieden werden mag, es sind heute aus der Reihe der Anilinfarbstoffe eine ganze Menge brauchbarer Präparate im Handel, mit denen sich gerade bei Pneumokokken-, Streptokokken- und Staphylokokken-Erkrankungen eine hervorragende therapeutische Wirkung erzielen läßt.

Als Wunddesinfektionsmittel wurden die Anilinfarben zum erstenmal von dem Straßburger Ophthalmologen Stilling herangezogen, und zwar empfahl er gegenüber den Eitererregern das noch heute vielfach angewandte Methylviolett, ein Triphenylmethanfarbstoff von der Strukturformel:

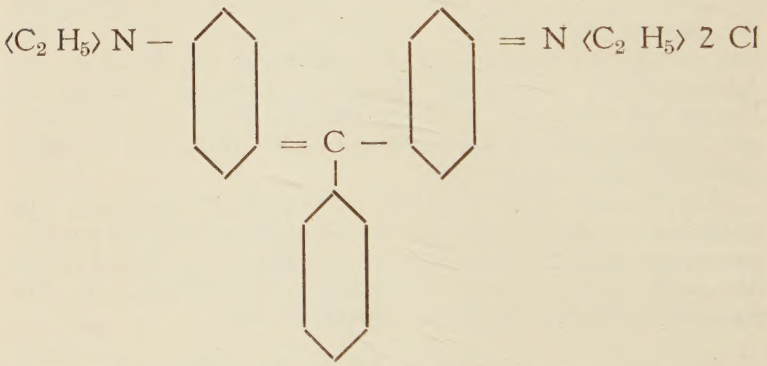


Dieses, auch unter dem Namen Pyoktanin coeruleum bekannte Desinfektionsmittel, tötet Staphylokokken in der Konzentration von 1:50 nach zwei Minuten, Bakt. coli in der Verdünnung von 1:10 nach 11 Minuten. Es reizt die Schleimhäute nicht, ist geruchlos und in der angewandten Konzentration weder lokal noch allgemein toxisch. Ein Nachteil ist die Violettfärbung, die sich auf die Schleimhaut überträgt.

Bei den Farbstoffversuchen zeigte sich, daß auch andere Anilinfarbstoffe, besonders verschiedene Angehörige der Triphenylmethan- und der Acridinreihe, gute Desinfektionseigen-

schaften aufwiesen und weit weniger Gewebsschäden verursachten als die bisher gebräuchlichen Chemotherapeutika. Sie wurden deshalb nicht nur zur Therapie bakteriell verunreinigter Wunden herangezogen, sondern fanden auch bald bei der Behandlung sonstiger Prozesse Verwendung.

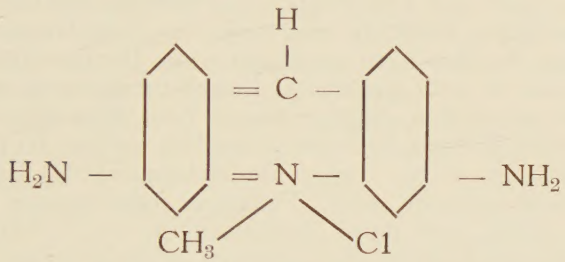
Ein aus den Triphenylmethanfarbstoffen stammendes, von Churchman den Wundinfektionserregern gegenüber empfohlenes Mittel ist das Gentianaviolett, ein Gemisch von Chloriden höher methylierter, zum Teil auch phenolierter Rosaniline und Pararosaniline. Aus derselben Gruppe stammt das von Kolmer, Yagle und anderen Forschern erprobte Brillantgrün, dessen Strukturformel:



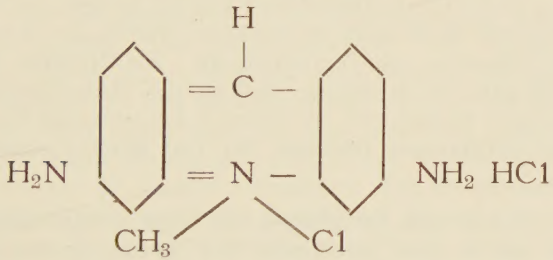
lautet und das von stark baktericider Wirkung gegen Diphtheriebazillen ist.

Größere therapeutische Erfolge sind jedoch mit Farbstoffverbindungen erzielt worden, die sich vom Acridin herleiten. Als erstes wäre hier das Trypaflavin zu nennen, ein besonders gegen Streptokokken, weniger gegen Staphylokokken wirkendes Mittel. Nach den Berichten von Schiemann, Neufeld und Wreschner vermag es in der Konzentration von 1:128 000 in wässriger Lösung nach 24stündiger Einwirkung Streptokokken abzutöten. In der Verdünnung von 1:1000 erreicht es diese Wirkung nach 30 Minuten noch nicht. Nach 60minutiger Einwirkung einer Trypaflavinlösung 1:1000 wachsen auf Blutserumplatten Staphylokokken nur in vereinzelten Stämmen. In reinem Serum ist die Wirkung des Trypaflavin größer als in Wasser oder Bouillon, denn Staphylokokken werden in reinem Serum in der Verdünnung von 1:200 000 abgetötet, während in 0,7%igem Peptonwasser die Konzentration von 1:20 000 notwendig ist. Als Nachteil steht diesen recht guten Ergebnissen die Gelbfär-

bung gegenüber, die die gesamten Schleimhäute ergreift. Es kommt als neutrales und saures Trypaflavin in den Handel. Beide unterscheiden sich dadurch, daß an dem Acridinkern des saueren Trypaflavin ein HCl mehr angelagert ist.

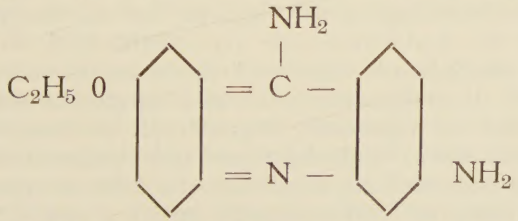


Neutrales Trypaflavin.



Saures Trypaflavin.

Bewogen durch die Aehnlichkeit des Acridinkerns mit dem Chinolinrest stellte Morgenroth vergleichende Untersuchungen über die therapeutische Wirksamkeit verschiedener 2 — Alkoxyderivate des 9— Athanolaminoacridins und des 9— Aminoacridins bei streptokokkeninfizierten Mäusen an. Hierbei erwiesen sich einige Angehörige der 6, 9 Diaminoacridinreihe, vor allem das 2— Aethoxy — 6,9— Diaminoacridin, das sog. Rivanol,



als ebenso wirksam gegen Streptokokken wie das Trypaflavin, gegen Staphylokokken und Pneumokokken jedoch weit wirksamer.

Es ist ein gelbes, fein kristallinisches Pulver, das im Handel auch in Tabletten zu 0,004, 0,1 und 1 g zu haben ist, das sich allmählich in etwa 15 Teilen Wasser und 110 Teilen Weingeist bei 22°, in etwa 9 Teilen Wasser und 100 Teilen Weingeist bei Siedetemperatur löst. Die Lösung ist durchsichtig und fluoresziert, ist von hellgelber Farbe, die aber etwas zum Grün hinneigt, wenn sie längere Zeit dem Licht ausgesetzt wird. Die Gewebewirkung des Rivanols ist nicht gleichartig. Unterhautzellgewebe wird von ihm nicht angegriffen, dagegen konnte beim Muskelgewebe von Bruno und Ritter Nekrosen festgestellt werden. Im Reagenzglasversuch ist es ein starkes Desinfektionsmittel, das durch Serum nicht gehemmt wird. Pathogene hämolytische Streptokokken werden noch durch Verdünnungen von 1—100 000 abgetötet, dagegen bedürfen die avirulenten anhämolytischen Streptokokken einer 4—8 mal höheren Konzentration. Nach der Methode Morgenroth im Tierversuch geprüft bringt eine Verdünnung von 1:40 000 die Kokken im Subkutangewebe der Maus innerhalb von 24 Stunden zum Verschwinden. Als Nachteil dagegen ist vom Rivanol zu erwähnen, daß es das Atemzentrum angreift, denn durch 50 mg tritt bei einem 1 kg schweren Kaninchen bei rascher intravenöser Injektion der Tod durch Atemstillstand ein.

Sei es nun vom Standpunkt der Organotropie oder Parasitotropie, sei es vom Standpunkt des Pantherapeutikums aus gesehen, immer muß bei den bisher erprobten Mitteln festgestellt werden, daß sie als Idealtherapeutika noch nicht gelten können, und so ist es daher nur zu begrüßen, daß die Industrie dauernd bemüht ist, ein Therapeutikum zu schaffen, das diesem Idealzustand näher und näher rückt. Ein von den I. G. Farben neuerdings herausgebrachtes und als Balkanol bezeichnetes Desinfektionsmittel stellt einen weiteren Versuch zur Erreichung dieses Zieles dar. Ausgehend von den guten Erfolgen, die die Untersuchungen mit den Acridinverbindungen mit sich brachten und unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die therapeutische Wirksamkeit der Acridinfarbstoffe vervielfacht wird, wenn man sie in Form von Salzen bestimmter Arsinsäuren anwendet, wurde dieses Mittel als arsinsaures Salz eines Acridinfarbstoffes herausgestellt und bei negativster Organotropie als besonders gut gegen Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokken wirkend, mir zur Untersuchung überlassen. Es stellt ein rotes Pulver dar, das vorläufig in Trockenampullen zu 0,1 g und 0,25 g zum Versand kommt, denen je eine Ampulle zu 10 ccm und 25 ccm 20%iger Glukoselösung beigegeben ist. In dieser Flüssigkeit

gelöst erscheint das Präparat durchscheinend rot, färbt die Schleimhäute ebenso und hat einen unangenehmen Geschmack. Bewahrt man das Pulver längere Zeit hindurch in gelöstem Zustand auf, so ist eine Aenderung der Farbe nicht ersichtlich, auch läßt sich im unteren Teil des Reagenzglases kein Bodensatz feststellen. Die Auflösung selbst geht schnell vor sich. Meistens sind schon nach einem einminütigen Umschütteln keine festen Bestandteile in der Lösung mehr zu sehen.

Um seine baktericide Kraft festzustellen, nahm ich mit dem Präparate Versuche in vivo und in vitro vor und wählte für die Versuche in vitro Coli-, Typhus- und Diphtheriebazillen, Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken. Bei den Versuchen in vitro, die auch mit dem Namen Suspensionsversuche in der Literatur bezeichnet werden, verfolgte ich folgende Technik:

Von einer 24 Stunden alten Bakterienkultur wurden 5 Oesen in einer 1 ccm betragenden sterilen physiologischen Kochsalzlösung fein verrieben und aufgeschwemmt. Von dieser Aufschwemmung führte ich alsdann mit einer dünnen Glaskapillare je einen Tropfen in 10 ccm Balkanollösung von der Verdünnung 1:100, 1:200, 1:500 und 1:1000 ein und ließ nach gutem Umschütteln das Desinfektionsmittel, wie aus der Tabelle ersichtlich, 1—24 Stunden auf die Bazillen einwirken. Zur Verdünnung der Balkanollösung wurde keimfreies destilliertes Wasser genommen. Der angesetzten Zeit entsprechend überimpfte ich dann 2 Oesen der keimhaltigen Balkanollösung in 5 ccm Bouillon, die sich insofern besser als feste Nährböden eignet, weil sie die Keime von der Wirkung des von der Oese mit aufgenommenen Desinfektionsmittels befreit, die auf festen Nährböden noch eine unbestimmte und unkontrollierbare Zeit erhalten bleiben würde. Flüssige Nährböden verdünnen nämlich das den noch vorhandenen Keimen anhaftende Desinfektionsmittel so stark, daß dessen Wirkung auf Null herabsinkt, wodurch jene sich sehr bald wieder erholen. Nach einer 48stündigen Bebrütung im Brutschrank bei 37 ° wurde dann die baktericide Kraft des Balkanols am Wachstum der Bazillen geprüft.

Auf diese Weise wurde das Mittel zuerst gegen Colibazillen untersucht und festgestellt, daß selbst bei einer Konzentration von 1:100 nach 24 Stunden eine Keimabtötung nicht zu erzielen war. Die Bouillon war sehr stark getrübt und Grampräparate und Ausstriche auf Endoplatten, die zur Sicherheit mit der keimhaltigen Bouillon durchgeführt wurden, bewiesen deutlich die Weiterexistenz der Stäbchen. Dieser, wie alle nachfolgenden Versuche, wurden doppelt angestellt, in Zweifelsfällen sogar noch öfter.

Tabelle 1.

Wirkung des Balkanols auf d. Bakt. coli.

	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	24h
1:1000	+	+	+	+	+	+	+	+
1:500	+	+	+	+	+	+	+	+
1:200	+	+	+	+	+	+	+	+
1:100	+	+	+	+	+	+	+	+

+ = Wachstum; — = kein Wachstum.

Durch dieses negative Ergebnis bewogen, führte ich dann denselben Versuch mit der größten Sorgfalt mit Typhus- und Diphtheriebazillen mit dem Ergebnis durch, daß der Typhusbazillus ebensowenig vom Balkanol angegriffen wird wie das Bakterium coli. Der Beobachtung folgend, daß der Diphtheriebazillus in der Traubenzuckerbouillon einen besseren Nährboden findet als in der allgemein üblichen Bouillon, änderte ich diesen Versuch dahingehend ab, daß die Nachkultur nicht in gewöhnlicher, sondern in Traubenzuckerbouillon angelegt wurde. Die Aufschwemmung stammte wieder von einer 24 Stunden alten, auf Löfflerserum gezüchteten Diphtheriekultur. Im übrigen gleicht der Versuch in allen Einzelheiten den voraufgegangenen. Wie aus der Tabelle ersichtlich, ließ sich hier nach einigen Stunden Einwirkung ein Resultat erzielen, das bei allen Kontrollversuchen einschließlich der Grenzwertung stets dasselbe blieb.

Tabelle 2.

Wirkung des Balkanols auf den Diphtheriebazillus.

	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	24h
1:1000	+	+	—	—	—	—	—	—
1:500	+	+			—	—	—	—
1:200	+	—	—	—	—	—	-	—
1:100	+	—			—	—	—	—

Vergleicht man nun die Wirkung des Balkanols auf Bazillen mit der anderer in der Literatur verzeichneter Chemotherapeutika, so gelangt man zu dem Ergebnis, daß seine graphische Wirkungskurve bei weitem nicht die günstige Bahn jener einhält. Allein schon die Tatsache, daß bei einer so hohen Konzentration auf Coli- und Typhusbazillen keine Wirkung zu erzielen ist, und daß eine solche bei Diphtheriebazillen erst nach Stunden eintritt, vor allem aber die Beobachtung, daß die Wirkung chemischer

Agentien im Suspensionsversuch oft stärker ist als im Gewebe, rechtfertigt die ablehnende Stellungnahme, die man beim Balkanol den bisher zur Untersuchung gelangten Stäbchen gegenüber einnehmen muß. Auch ist eine Wirkung, die sich erst nach Stunden einstellt, für ein neues Chemotherapeutikum zu weit hinausgeschoben, da es schon für Stäbchen Therapeutika gibt, die eine zufriedenstellende Wirkung nach einigen Minuten entfalten. Methylviolett, Brilliantgrün, Trypaflavin und Rivanol, Agentien, die ich als Vergleich für die Wirksamkeit gegen Bazillen heranzog, ergaben viel günstigere Resultate. So tötet nach Merk Methylviolett in der Konzentration von 1:10 Colibazillen in 11 Minuten ab, Rivanol, in das Unterhautzellgewebe der Maus in der Konzentration von 1:500 bis 1:1000 eingespritzt, konnte nach Feststellung der I. G. Farben die dort vorhandenen Diphtheriebazillen sehr schnell zum Verschwinden bringen. Ebenso sind die Typhuserkrankungen durch Rivanol günstig beeinflußt worden. Eine Bazillenbekämpfung ist also den obigen Darlegungen gemäß eher mit anderen Desinfizientien durchzuführen, auch wenn diesen ungünstigen Balkanolergebnissen die negativste Organotropie des Therapeutikums entgegenstehen sollte.

Hierauf zog ich Kokkenstämme zur Untersuchung heran und konnte bei ihnen eine wesentlich bessere Wirkung des Balkanols feststellen. Dieses gelang mir besonders bei Pneumokokken, die von allen zur Untersuchung herangezogenen Kokkenstämmen am leichtesten dem Einfluß des Balkanols erlagen. Auch hier war die Versuchsanordnung die gleiche, nur daß sich die Impfzeiten nicht auf Stunden beliefen, sondern sich zwischen 1—60 Minuten erstreckten, und daß bei Staphylokokken zu den bisherigen Verdünnungen noch eine solche von 1:300 und 1:400, bei Pneumokokken und Streptokokken eine von 1:5000 und eine von 1:10 000 hinzukam. Als Nährboden erwies sich für Streptokokken die Traubenzuckerbouillon, für Pneumokokken die Levinthalbouillon als die beste.

Tabelle 3.

Wirkung des Balkanols auf Staphylokokken.

	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	50'	55'	60'
1:1000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
1:500	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
1:400	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
1:300	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
1:200	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
1:100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle 4.

Wirkung des Balkanols auf Pneumokokken.

	1'	2'	3'	4'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
1:10 000	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
1:5000	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
1:1000	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1:500	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1:200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1:100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle 5.

Wirkung des Balkanols auf Streptokokken.

	1'	2'	3'	4'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
1:10 000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1:5000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1:1000	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
1:500	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
1:200	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1:100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Stellt man die Resultate dieser drei Versuche nebeneinander, so ergibt sich für Pneumokokken die stärkste, für Staphylokokken die schwächste Wirkung. Die Streptokokken nehmen eine Zwischenstellung ein und neigen in ihrer Widerstandsfähigketi ungefähr gleichartig den Staphylokokken wie den Pneumokokken zu. Nach den Tabellen tötet also Balkanol in der Konzentration von 1:200 mit Sicherheit Staphylokokken nach 25 Minuten, in der Konzentration von 1:1000 Pneumokokken nach 2 Minuten und in der Konzentration von 1:200 Streptokokken ebenfalls nach 2 Minuten.

Tierversuche.

Wie Ehrlich in seiner Chemotherapie der Infektionskrankheiten schon betont, kommt es bei einem Chemotherapeutikum nicht nur darauf an, eine möglichst hohe Parasitotropie zu entfalten, es muß auch das Verhältnis der Parasitotropie zur Organotropie den Anforderungen entsprechen, d. h. der positivsten Parasitotropie muß die negativste Organotropie gegenüberstehen. Die Prüfung dieses Verhältnisses indessen läßt sich nur durch den Tierversuch machen. Demgemäß muß man bei ihm sein Augenmerk auf zwei Gedanken konzentrieren, einmal auf die

keimtötende Wirkung des Chemotherapeutikums im Organismus, die meist eine andere ist als im Reagenzglasversuch, ein anderes Mal auf die unliebsamen Zwischenfälle und Zufälligkeiten, die eine Injektion des Desinfiziens mit sich bringen kann, also auf Erscheinungen, die Ehrlich als Folge einer schlechten Organotropie eines Chemotherapeutikums ansieht.

Daß eine gute Wirkung in vitro nicht gleichzeitig ein Beweis für eine solche in vivo sein kann, bewies schon Robert Koch bei milzbrandinfizierten und tuberkulösen Laboratoriumstieren. Er injizierte milzbrandkranken Meerschweinchen soviel einer Lösung von Sublimat, daß dieses Desinfiziens sich in einer Konzentration von 1:500 000 im Körper des erkrankten Tieres befand. Er machte aber die Beobachtung, daß das behandelte Tier ebenso rasch einging wie das unbehandelte Kontrollmeerschweinchen. Von einer Beeinflussung der Bakterien war also keine Rede, trotzdem im Suspensionsversuch die Milzbrandbakterien schon bei einer Verdünnung des Sublimats von 1:1 Million in ihrem Wachstum gehindert wurden. Die an tuberkulösen Meerschweinchen mit Aurum kalium cyanatum angestellten Heilversuche verliefen ebenso unwirksam, trotzdem diese Goldverbindung im Suspensionsversuch, wenn sie in einer Verdünnung von 1:1—2 Millionen dem Nährboden zugesetzt war, die Entwicklung der Tuberkelbazillen noch unterdrückte. Die unterschiedliche Wirkung des Desinfektionsmittels in vivo und in vitro beruht nach Robert Koch auf einer interkurrierenden, die Einwirkung der Substanz auf die Bakterien verhindernden Reaktion des injizierten Präparates mit den Eiweißkörpern der Gewebssäfte, speziell des Blutes und der Körperzellen. Aehnliche Versuche, durch subkutane, intravenöse oder intraperitoneale Anwendung von Desinfektionsmitteln, infizerte Laboratoriumstiere zu heilen, wurden weiterhin noch von Löte, Cornel, P. Baumgarten, Behring, Boer, Bachold und Ehrlich angestellt. Es wurden auch späterhin noch die verschiedenartigsten in vitro wirksamen Stoffe zu diesen Untersuchungen herangezogen, ohne daß sich in allen Fällen eine wirkliche Wirksamkeit des Desinfiziens auf die Erreger im Gewebe hätte erzielen lassen.

Abgesehen von der Tatsache, daß längst nicht alle in vitro wirkenden Desinfektionsmittel auch in vivo ihren Einfluß auf die Bakterien ausüben, müssen die zur Anwendung gelangenden Chemotherapeutika auch auf ihre eigene Gewebswirkung untersucht werden. So wurden z. B. das von Lister bei Wundbehandlungen verwandte Sublimat sehr bald nicht mehr zur Verwendung gebracht, weil es neben seiner keimtötenden Wir-

kung eine derartige Gewebsschädigung hervorrief, daß die Ausheilung des Prozesses stark verzögert wurde. Denselben Mißerfolg rief auch die Carbolsäure hervor, die zu jener Zeit ebenfalls sehr beliebt war. Selbst die heute vielfach angewandten Farbstoffe sind von gewebsschädigenden Einflüssen nicht frei. So verträgt das Muskelgewebe keine Injektion von Rivanol und zeigt sofort Nekrosen. Wie schon erwähnt, gefährdet es auch die Atmungsorgane. So beschleunigen geringe Mengen von Rivanol die Atmung, während größere Mengen dieselbe zum Stillstand bringen. Am Kreislaufsystem wirkt Rivanol funktionshindernd. Die Hauptangriffspunkte sind hierbei Herz und Vasomotoren. Mit etwa der 2—3fachen Dosis, die zu Atemstillstand bei Warmblütern führt, wird Herzstillstand bei voraufgehender Blutdrucksenkung bewirkt. Bei Meerschweinchen und Kaninchen wurde bei intravenöser Applikation von Rivanol Leukozytose mittleren Grades gefunden. Hohe Dosen wirken auch auf das Wärmezentrum narkotisierend.

Unter Berücksichtigung all dieser Erscheinungen, die ein Desinfektionsmittel im Organismus hervorzurufen in der Lage ist, schien es mir nur zu erforderlich, zur einwandfreien Prüfung des Balkanols den Tierversuch heranzuziehen. Er gewährt nämlich die einzige Möglichkeit, beim Menschen all diesen unerwünschten Zufälligkeiten vorzubeugen und gestattet gleichzeitig eine genaue Prüfung der keimtötenden Wirkung im Gewebe. Es ist klar, daß von seinen Ergebnissen kein direkter Schluß auf die Wirksamkeit beim Menschen zulässig ist, jedoch kann man eine solche Menge wertvoller Beobachtungen dabei machen, daß man eine Erprobung eines Chemotherapeutikums am Tier nicht vernachlässigen sollte.

Als Versuchstiere wählte ich weiße Mäuse, deren Gewicht im Durchschnitt 12—15 g betrug. Ich achtete stets darauf, daß nur gesunde Tiere zur Verwendung kamen. Sie wurden in Glasgefäßen mit gut luftdurchlässigem Deckel untergebracht. Auf dem Boden dieser Gefäße befand sich eine 5—10 cm dicke Torfmullschicht. Als Nahrung dienten ihnen Hafer, eingeweichtes Brot und Kleie. Die Versuche wurden stets serienweise angesetzt, so daß ich die Erscheinungen, die durch die verschiedenartigen Mengen von Balkanol, die zur Injektion gelangten, bedingt wurden, genau unterscheiden und vergleichen konnte.

Meine Versuche erstreckten sich zunächst darauf, die Dosis letalis und die Dosis tolerata festzulegen. Zu diesem Zwecke injizierte ich nacheinander vier verschiedenen Mäusen 1 ccm, 0,5 ccm, 0,2 ccm und 0,1 ccm einer Balkanollösung von 1:100 sub-

kutan in den Rücken und beobachtete sie in der folgenden Zeit aufs genaueste. Der besseren Uebersicht wegen versah ich bei allen Versuchen jedes Tier mit einer Nummer und will dieses in meiner ganzen Arbeit des besseren Vergleichs wegen beibehalten. Maus 1, deren Injektionsmenge 1 ccm betrug, war sofort nach der Einspritzung ruhiger als sonst. Diese Ruhe ging aber recht bald in ein sichtliches Unbehagen über. Die Atmung wurde schnell, ihr Haar sträubte sich dauernd und ihre Augen waren fast immer geschlossen. Bei stark gekrümmter Haltung starb sie schon nach 7 Stunden. Bei Maus 2, mit einem Injektionsdepot von 0,5 ccm, und bei Maus 3 mit einem solchen von 0,2 ccm waren die Erscheinungen dieselben, nur traten sie in langsamerer Reihenfolge ein. Auch waren die Tiere während ihrer Beobachtungszeit im allgemeinen beweglicher. Maus 2 wurde nach 68 Stunden tot aufgefunden, dagegen lebte Maus 3 zwei Tage länger. Im Gegensatz dazu ergaben die Beobachtungen von Maus 4 ganz andere Resultate. Auch sie zeigte Unbehagen, gesträubtes Haar und unregelmäßige Atmung, jedoch trat schon nach 2 Tagen eine Besserung ein, die dauernd anhielt, und zuletzt war zwischen ihr und einer gesunden unbehandelten Maus kein Unterschied mehr. Auch waren diese Erscheinungen nicht so heftig wie bei den anderen Versuchstieren. Sie lebte noch 3 Wochen später. Dann wurde sie getötet.

Tabelle 6.

Prüfung der Dosis letalis und tolerata.

	Gewicht	Menge	Tod nach
Maus 1	15 g	1 ccm	7 Std
Maus 2	15 g	0,5 „	68 „
Maus 3	15 g	0,2 „	116 „
Maus 4	15 g	0,1 „	starb nicht.

Danach beträgt also die Dosis letalis 0,2 ccm einer Balkanollösung von 1:100, die Dosis tolerata 0,1 ccm derselben Balkanolkonzentration. Die verträgliche Dosis wurde später noch mehrfach an Tieren festgestellt und stets als richtig befunden. Da die angewandte Balkanollösung aus 25 ccm Glukoselösung und 0,25 g Balkanol bestand, belief sich die Konzentration auf 1:100. Die bei der Dosis letalis angewandte Lösungsmenge betrug 0,2 ccm, bei der Dosis tolerata 0,1 ccm. Drückt man diese Mengen in Gramm aus, so beträgt die Dosis letalis bei Mäusen von einem Durchschnittsgewicht von 15 g 0,002 g Balkanol, die Dosis

tolerata 0,001 g Balkanol oder für das kg Maus umgerechnet 0,133 g und 0,066 g.

Da nach meinen Versuchen das Balkanol in vitro auf Pneumokokken die beste Wirksamkeit entfaltet, zog ich diese für meine weiteren Tierversuche zunächst heran. Von einer 24 Stunden alten, auf Kochblut gewachsenen Pneumokokkenkultur impfte ich zwei Oesen in Levinthalbouillon und ließ diese Kultur wiederum 24 Stunden im Brutschrank bei einer Temperatur von 37° bebrüten. Von dieser Bouillon injizierte ich dann 0,2 ccm Maus 5 in die Bauchhöhle und stellte fest, daß die Maus ungefähr nach 25 Stunden an der Infektion zu Grunde ging. Beobachtungen, die ich nach der Injektion an ihr anstellte, ergaben für das äußerliche Verhalten der Maus ähnliche Resultate, wie sie von der überdosierten Balkanolmenge hervorgerufen wurde. Sie zeigte eine unregelmäßige Atmung, wenig Freßlust und stark gekrümmte Haltung bei stark gesträubtem Haar. Die nach dem Tode vorgenommene Sezierung ergab in der Bauchhöhle fibrinöse Verwachsungen, große Milz und starke Exsudatbildung. Zwei Oesen überimpfte ich aus der Bauchgegend in Levinthalbouillon und nahm nach einer Bebrütung und 24 Stunden einen Ausstrich auf eine Platte vor. Das Grampräparat ergab deutlich Pneumokokken.

Der nächste Versuch war wiederum ein Serienversuch, und zwar benutzte ich 4 Mäuse, um in regelmäßigen Abständen die Wirksamkeit des Balkanols auf Pneumokokken im Gewebe feststellen zu können. Die Mäuse wurden zu gleicher Zeit mit 0,2 ccm pneumokokkenhaltiger Bouillon geimpft. Wie beim ersten Versuch stammte die Pneumokokkenbouillon von einer 24 Stunden alten Pneumokokkenkultur. Die Injektion fand in der Bauchhöhle statt. Darauf spritzte ich dann bei Maus 6 0,1 ccm Balkanollösung sofort, bei Maus 7 0,1 ccm nach 6 Stunden, bei Maus 8 0,1 ccm nach 10 Stunden und bei Maus 9 0,1 ccm Balkanol nach 24 Stunden subkutan in den Rücken. Auch hier zeigten sich wieder die schon oben beschriebenen Erscheinungen, aber trotz Balkanolinjektion konnte kein Tier gerettet werden. Am längsten lebte Maus 6, die das Balkanol unmittelbar nach der Injektion bekam. Sie starb nach 3 Tagen. Maus 9, deren Balkanolinjektion 24 Stunden später vorgenommen wurde, erlag schon nach 29 Stunden, nähert sich also mit der Sterbezeit schon merklich dem unbehandelten Kontrolltier. Maus 7 und Maus 8 starben nach 39 Stunden. Alle Tiere wurden seziert und zwei Oesen aus der Bauchgegend in Levinthalbouillon zur Bebrütung bei 37° 24 Stunden lang in den Brutschrank gegeben. Dasselbe

geschah mit dem Herz der Tiere. Grampräparate, die von der Bouillon am folgenden Tage angefertigt wurden, ergaben deutlich das Vorhandensein von Pneumokokken.

Tabelle 7.

Prüfung des Balkanols bei Pneumokokkenseptikämie.

	Infiziert mit Pneumokokken	Gespritzt mit Balkanol nach	Menge	Tod nach	Bakterielles Ergebnis
Maus 5	0,2 ccm	—	—	25 Std.	+
Maus 6	0,2 ccm	sofort	0,001 g	72 Std.	+
Maus 7	0,2 ccm	6 Std.	0,001 g	39 Std.	+
Maus 8	0,2 ccm	10 Std.	0,001 g	39 Std.	+
Maus 9	0,2 ccm	24 Std.	0,001 g	29 Std.	+

Die Prüfung des Balkanols bei Pneumokokkenseptikämie schloß ich mit einem Versuch ab, bei dem 24 Stunden vor der Pneumokokkeninfektion 0,001 g Balkanol gespritzt wurde. Auch hier waren dieselben Beobachtungen zu machen. Das Tier ging auf die gleiche Art zu Grunde wie die anderen Versuchstiere.

Damit wäre also festgestellt, daß Balkanol gegen Pneumokokken im Gewebe keine Wirksamkeit entfaltet, wenigstens keine solche, durch die das Leben der Tiere gerettet würde. Jedoch scheint aus der Tatsache, daß anschließend gespritztes Balkanol das Leben der Tiere verlängert, zu schließen sein, daß die Entwicklung der Pneumokokken im Gewebe nicht so lebhaft ist wie beim unbehandelten Kontrolltier. Dafür sprechen auch die Sterbezeiten von Maus 7 und Maus 8. Im allgemeinen ist aber aus den Resultaten zu entnehmen, daß eine brauchbare Wirkung gegen Pneumokokken im Gewebe nicht vorliegt, da selbst die höchstverträgliche Balkanoldosis die Tiere bei einer Pneumokokkeninfektion nicht zu retten vermag.

Zu denselben negativen Ergebnissen gelangte ich bei meinen Versuchen mit Streptokokken. Als Versuchsstamm kam eine 24 Stunden alte hämolytische Streptokokkenkultur zur Verwendung. Da längst nicht alle hämolytischen Streptokokken bei Mäusen pathogene Erscheinungen hervorrufen, erstreckten sich meine Versuche zunächst darauf, die Mäusepathogenität des zur Verwendung kommenden Stammes zu erproben. In einer 1 ccm betragenden Menge physiologischer Kochsalzlösung impfte ich eine Normalöse dieser Streptokokkenkultur in der Weise, daß sich die Streptokokken fein verrieben in der Lösung befanden und

diese stark trübten. Diese Menge injizierte ich Maus 10 in die Bauchhöhle und stellte schon nach knapp 24 Stunden ihren Tod fest. Die äußeren Erscheinungen waren bei der Maus genau dieselben, die sich bei der Pneumokokkeninfektion eingestellt hatten. Die Atmung war unregelmäßig, ihre Freßlust herabgesetzt und die Augen geschlossen. Das Tier wurde nach dem Tode seziert und zwei Oesen aus der Bauchgegend in Traubenzuckerbouillon überimpft. Ebenso wurde das Herz herausgenommen, um in Traubenzuckerbouillon die in ihm vorhandenen Streptokokken nachzuweisen und weiter zu züchten. Im übrigen zeigte die Maus in der Bauchgegend ein starkes Exsudat, fibrinöse Verwachsungen und eine sehr große Milz. Von den überimpften Streptokokken stellte ich, nachdem sie 24 Stunden im Brutschrank verweilt hatten, Grampräparate her. Außerdem überimpfte ich von der Bouillon einige Oesen auf eine Blutplatte. In beiden Fällen ließen sich die aus der Maus gezüchteten Streptokokken nachweisen.

Nach diesen einleitenden Arbeiten ging ich dann dazu über, das Balkanol auf seine Wirkung gegen Streptokokken im Gewebe zu prüfen. Zu diesem Zwecke injizierte ich 4 Mäusen je 1 ccm physiologische Kochsalzlösung, von der jede Lösung eine Oese dieser mäusepathogenen hämolytischen Streptokokken enthielt. Auch diese Tiere versah ich der besseren Uebersicht wegen mit Nummern. Der früheren Versuchsanordnung folgend, spritzte ich bei Maus 11 sofort 0,1 ccm Balkanol nach, dann dieselbe Menge Balkanol bei Maus 12 nach 6, bei Maus 13 nach 10 und bei Maus 14 nach 24 Stunden. Auch hier waren wieder sämtliche Erscheinungen, die an den Tieren zu beobachten waren, denen ähnlich, die sich bei der Pneumokokkeninfektion zeigten. Die Wirkung des Balkanols äußerte sich nicht so günstig wie bei der Pneumokokkenseptikämie, denn die Tiere gingen genau so schnell zu Grunde wie die unbehandelten Kontrollen. Nicht einmal sofort nachgespritztes Balkanol konnte das Leben der Tiere um eine geringe Zeit verlängern, was bei der sofort mit Balkanol behandelten Pneumokokkenseptikämie zu beobachten war. Alle Mäuse starben innerhalb 24 Stunden, auch Maus 14, die unmittelbar vor dem Tode Balkanol bekommen hatte. Grampräparate und Ausstriche auf Blutplatten, die in der schon beschriebenen Weise aus den verendeten Tieren gemacht wurden, ergaben deutlich den Tod durch Streptokokkenseptikämie. Ebensowenig kann durch Vorbehandlung mit Balkanol die Entwicklungsfähigkeit pathogener Streptokokken im Gewebe unterdrückt werden.

Tabelle 8.

Prüfung des Balkanols bei Streptokokkenseptikämie.

	Infiziert mit Streptokokken	Gespritzt mit Balkanol nach	Menge	Tod nach	Bakterielles Ergebnis
Maus 10	1 Oese	—	—	24 Std.	+
Maus 11	1 Oese	sofort	0,001 g	24 Std	+
Maus 12	1 Oese	6 Std.	0,001 g	24 Std.	+
Maus 13	1 Oese	10 Std.	0,001 g	24 Std.	+
Maus 14	1 Oese	24 Std.	0,001 g	24 Std.	+

Bei der Beurteilung eines Chemotherapeutikums hat man von der Ehrlichschen Forderung auszugehen, die bei negativster Organotropie die positivste Parasitotropie verlangt, gleichgültig, ob es sich um ein Therapeutikum handelt, das sich gegen bestimmte Mikroorganismen wendet, oder ob es ein sog. Pantherapeutikum ist, das die Abtötung sämtlicher Mikroorganismen zum Ziel hat. Mit dieser Frage steht und fällt das Prädikat, das einem Desinfiziens, das zur Bekämpfung der Septikämie herangezogen werden soll, zu erteilen ist. Ausgehend von dieser Forderung muß vom Balkanol, soweit ich es untersuchen konnte, gesagt werden, daß es von vielen anderen Mitteln sowohl parasitotrop als auch organotrop übertroffen wird. Trypaflavin und Rivanol, zwei Chemotherapeutika, die im Grunde dieselben Krankheitserreger bekämpfen wie das Balkanol, nämlich Streptokokken, Pneumokokken und Staphylokokken, haben eine bedeutend günstigere Wirkung zu erzielen vermocht. Sowohl in vivo wie in vitro war ihrer Wirkung ein weit besserer Erfolg beschieden als der Desinfektionskraft des Balkanols, bei dem die abtötende Wirkung im Gewebe ganz ausblieb. So tötet Balkanol in vitro in der Konzentration von 1:200 Staphylokokken nach 25 Minuten und Streptokokken nach 2 Minuten ab. Bei Pneumokokken ist eine Lösung von 1:1000 in der Lage, nach 2 Minuten das Leben der Keime zu vernichten. Pathogene hämolytische Streptokokken werden dagegen von Rivanol in der Konzentration von 1:100 000, von Trypaflavin in der Konzentration von 1:128 000 abgetötet. Die Wirkung des Balkanols auf Bazillen ist noch ungünstiger. Balkanolkonzentrationen von 1:100 vermochten nach 24stündiger Einwirkung das Wachstum des Bakterium coli und des Typhusbazillus nicht zu hindern. Bezüglich der Organotropie muß festgestellt werden, daß verhältnismäßig nur kleine Mengen zur Injektion gelangen können, beträgt doch die Dosis tolerata 0,066 g für das kg Maus.

Bei aller Zurückhaltung, die bei der Beurteilung eines therapeutischen Erfolges oder Mißerfolges zu beobachten ist, ist nach den hiesigen Untersuchungsmethoden dem Balkanol nicht der Erfolg zuteil geworden, der eine vorbehaltlose Empfehlung des Präparates rechtfertigen könnte.

Zusammenfassung.

Die Hauptaufgabe eines Chemotherapeutikums besteht darin, bei ausgeschalteter Gewebsstörung eine möglichst große baktericide Kraft zu entfalten, also möglichst stark parasitotrop, dagegen durchaus nicht organotrop zu wirken. Die ersten Chemotherapeutika waren durchaus nicht in der Lage, dieser Forderung gerecht zu werden, denn Sublimat und Carbolsäure riefen außerordentlich starke Gewebsnekrosen hervor. Dagegen zeigten in späterer Zeit eine Reihe anderer Präparate gute Resultate. So haben Trypaflavin und Rivanol bisher bei bakteriellen Allgemeininfektionen die besten desinfizierenden Eigenschaften gezeigt.

Von Balkanol konnte festgestellt werden, daß es im Suspensionsversuch auf Bazillen fast keine keimtötende Wirkung entfaltet.

Dagegen waren Kokken weit empfindlicher. Sie erlagen in vitro meist schon nach Minuten der desinfizierenden Kraft des Balkanols.

Im Gewebe dagegen reagierten die Kokken nicht auf Balkanol, denn sämtliche Tiere gingen an der Infektion zu Grunde.

Eine Gewebsverträglichkeit des Desinfektionsmittels ist nur in geringem Maße vorhanden.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich es nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Jötten für die Ueberlassung des Themas und Herrn Dr. Reploh für die liebevollen Anregungen und Unterstützungen während meiner Versuche zu danken.

Literaturverzeichnis.

1. Feldt: Chemotherapeutische Versuche mit Gold. Klin. Wschr. 1926, Bd. 5, Nr. 8, S. 229.

2. Haendel-Jötten: Ueber chemotherapeutische Versuche mit 205 Bayer, einem neuen trypanociden Mittel von besonderer Wirkung. Berliner Wschr. Nr. 35, S. 821 (1920).

3. Hailer: Die Desinfektion. In: Weyls Handbuch der Hygiene. Bd. 8, 2. Aufl. 1918, S. 953.

4. I.-G.-Farben: Die chemotherapeutische Antisepsis mit Rivanol. I.-G.-Farben-Industrie A.-G., Pharmaz.-Wissenschaftl.-Abtlg., Bayer-Meister-Lucius, Leverkusen a. Rh., S. 10, 11, 12, 13.

5. Kolle: Experimentelle Untersuchungen zu Ehrlichs Salvarsantherapie der Spirochätenkrankheiten und über neue Salvarsanpräparate. D. M. Wschr. 1918, Bd. 44, Nr. 43, S. 1177 und Nr. 44, S. 1211.

6. Levinthal: Nährbouillon und Nähragar mit verbesserter Fleischausnutzung. Zentr.-Bl. f. Bakt. Originale 1931, Bd. 121, S. 513.

7. Linden, Gräfin: Ueber die bisherigen Tatsachen und die therapeutischen Aussichten der Kupfertherapie. Erg. d. inn. M. 1919, Bd. 17, S. 116.

8. Madsen u. Niemann: Zur Theorie der Desinfektion. Z. Hygiene 57, 388 (1907).

9. Meinken: Experimentelle Untersuchungen zur Behandlung der Pulpagangrän mit Rivanol. Inaug.-Diss. Münster 1933, S. 916.

10. Merks: Wissenschaftl. Abhandlungen aus den Gebieten der Pharmakotherapie, Pharmazie und verwandter Disziplinen, Nr. 37, Anilinfarben i. d. Therapie, Merk, Chem. Fabrik, Darmstadt.

11. Neufeld-Schiemann: Chemotherapeutische Versuche mit Acridinfarbstoffen. D. Med. Wschr. 1919, S. 844.

12. Schiemann-Wreschner: Ueber die Wirkung verschiedener Antiseptika gegen Wundinfektion mit Streptokokken. Zeitschr. f. Hygiene 95, S. 424.

13. Schloßberger: Chemotherapie der Infektionskrankheiten. In: Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen, herausgegeben von Kolle, Kraus u. Uhlenhuth, Bd. 3, S. 551.

14. Schürmann: Methoden zur Prüfung und Begutachtung der Desinfektion. Handbuch d. hyg. Untersuchungsmethoden von Gotschlich, Bd. 3, S. 629.

15. Walbum: Metallsalztherapie. D. Med. Wschr. 1925, Bd. 51, Nr. 29, S. 1188; 1926, Bd. 52, Nr. 25, S. 1043 und Nr. 27, S. 1126.

Lebenslauf.

Als Sohn des Ziegeleibesitzers Alexander Theodor Cohnen und dessen Ehefrau Frieda geb. Kayser bin ich, Bernhard Josef Alexander Cohnen, am 7. 12. 1907 zu Brüggen (Rhld.) geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule zu Brüggen und der Realschule zu Dülken betätigte ich mich nahezu drei Jahre in der elterlichen Ziegelei. Ab 1926 besuchte ich die Oberrealschule zu Münster und erhielt an dieser Anstalt Ostern 1929 mein Reifezeugnis.

Nach 8semestrigem Studium der Zahnheilkunde in Münster und Wien bestand ich im Sommer 1934 an der Unversität Münster mein zahnärztliches Staatsexamen mit dem Prädikat „sehr gut".